

ヒストンメチル化修飾酵素PR-Set7/Setd8は、PPAR γ /RXR α 複合体の標的遺伝子でありポジティブフィードバックループ機構で脂肪細胞分化を制御する

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2010-11-08 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 岡村, 将史, 若林, 賢一, 堤, 修一, 西川, 直子, 田中, 十志也, 榊原, 伊織, 北上, 純一, 井原, 茂男, 橋本, 祐一, 浜窪, 隆雄, 伊藤, 貞嘉, 児玉, 龍彦, 油谷, 浩幸, 酒井, 寿郎 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10098/2688

ヒストンメチル化修飾酵素PR-Set7/Setd8は、PPAR γ /RXR α 複合体の標的遺伝子でありポジティブフィードバック機構で脂肪細胞分化を制御する

○岡村将史^{1),2)}、若林賢一^{2),3)}、堤 修一²⁾、西川直子²⁾、田中十志也²⁾、榊原伊織²⁾、北上純一²⁾、井原茂男²⁾、橋本祐一³⁾、浜窪隆雄²⁾、伊藤貞嘉¹⁾、児玉龍彦²⁾、油谷浩幸²⁾、酒井寿郎²⁾

1. 東北大学病院腎・高血圧・内分泌科、2. 東京大学先端科学技術研究センター、
3. 東京大学分子細胞生物学研究所・生体有機化学研究分野

PPAR γ は、脂肪細胞分化のマスターレギュレーターと言われる核内受容体である。これまでPPAR γ の標的遺伝子は、わずか30遺伝子ほどが報告されているのみであった。さらに、それらどの遺伝子をノックダウンあるいは強制発現しても脂肪細胞分化が変化することは報告されていない。以上からPPAR γ が脂肪細胞分化を制御するシステムの動作原理は不明であった。そこで私たちは、PPAR γ およびそのヘテロダイマーパートナーであるRXR α のChromatin immunoprecipitation on chip (ChIP on chip)解析を行った。その結果、PPAR γ /RXR α 複合体は、SETドメインを持つヒストンリジンメチル化酵素蛋白群の発現を制御していることがわかった。ヒストンH4の20番目のリジン(H4K20)のモノメチル化酵素PR-Set7/Setd8の発現は、脂肪細胞分化の過程で増加し、PR-Set7/Setd8をノックダウンすると脂肪細胞分化が抑制されることがわかった。H4K20のモノメチル化修飾は、分化とともに顕著に増加していた。PR-Set7/Setd8は、PPAR γ およびその標的遺伝子をH4K20のモノメチル化修飾を介して正に制御していることが明らかとなった。さらに、PPAR γ の転写を活性化することにより、PPAR γ およびその標的遺伝子のH4K20のモノメチル化修飾を誘導し脂肪細胞分化を正に制御していることが明らかとなった。また、私たちはPPAR γ がPPAR γ 2を標的とし、H4K20のモノメチル化修飾を介してその発現を制御していることも見出した。以上から、PPAR γ は、H4K20モノメチル化修飾を介してエピジェネティックに脂肪細胞分化を制御していることが明らかとなった。